

de
Evocircadian Code

MEER INZICHT
IN GEZONDHEID EN ZIEKTE



De Evocircadian is een E-letter welke meerdere keren per jaar verschijnt.

Het geeft informatie als aanvulling op de opleiding en boeken van de Evocircadian Code.

Deze publicatie wordt beschermd door internationale auteursrecht wetgeving, alle rechten zijn voorbehouden. Deze e-letter mag niet gekopieerd of verspreid worden zonder schriftelijke toestemming van de auteur.©
Copyright 2020 Leo van der Zijde.

KANKER PROBEREN TE BEGRIJPEN #2

Kanker is het grootste mysterie van de geneeskunde. Kanker is een ziekte van evolutie en ecologie. Kanker is een invasieve soort die voor zijn eigen overwinning vecht.

Het is duidelijk dat er niet één oorzaak (omgevingsfactor) is aan te wijzen voor kanker. Kanker ontstaat, groeit en zaait uit door een combinatie van factoren. Daarvoor moeten we eerst vaststellen wat voor soort ziekte kanker is. Hoewel kanker lang werd gezien als een proliferatiestoornis (mutatietheorie), heeft recent bewijs laten zien dat het (ook) een metabole of stofwisselingsziekte is. Verandering in het cellulaire metabolisme werd ooit gezien als een gevolg van kanker in plaats van een belangrijke rol bij het ontstaan, bevorderen en in stand houden van kanker.

De balans tussen celgroei en celdood (apoptose) is dansen op een koord. In deze situatie bevindt ons lichaam zich elke dag. Zo'n 10 miljard cellen moeten elke dag een natuurlijke dood sterven, terwijl eenzelfde aantal zich moet delen en hen vervangen.

DE METABOLISCHE KANKER

Zoals we in #1 aangaven is de genetische mutatietheorie jarenlang gezien als de belangrijkste oorzaak van kanker, echter een aantal onderzoeken in het begin van deze eeuw lieten zien dat deze theorie niet de oorzaak van kanker is. Zo werden in een onderzoek in 35% van de kankers geen mutaties gevonden.



Jarenlang werden wel de daarbij behorende therapieën toegepast zoals chemotherapie.

Er is nooit één mutatie gevonden als de oorzaak van kanker. Er was wel een betrokkenheid maar geen oorzakelijk verband.

De geschiedenis herhaalt zich met de mutatietheorie en de mens heeft het bij probleemonderwerpen vaak fout gedurende een lange periode.

Belachelijk reductionisme is de benaming voor het feit dat een probleem (kanker) vernaauwd wordt tot zijn kleinste component (mutatie), waardoor altijd het hele plaatje wordt gemist. De tunnelvisie op genen in relatie tot kanker behoort hiertoe.

De waarheid van een theorie of hypothese kan nooit aangetoond worden omdat we niet weten of in de toekomst onderzoeken het tegendeel bewijzen.

De meest voor de hand liggende theorie voor kanker lijkt de metabolische theorie te zijn en zeker als het om de oorzaak van kanker gaat.

Al in 1930 toonde de Duitse biochemicus Otto Warburg aan dat een ontregeling van de mitochondria (energiefabrieken) bij alle kankers betrokken is. Hij toonde aan dat als gezonde cellen voor een korte periode (uren) van zuurstof verstoken bleven, dat kanker zich ontwikkelt en uit glucose grote hoeveelheden melkzuur produceert door fermentatie.

Niet carcinogenen, straling of virussen, maar een tekort aan zuurstof in de mitochondria is de basis-oorzaak van kanker.

Later werd in 2006 door onderzoek bij Diabetes 2-patiënten duidelijk dat mensen die het medicijn Metformin kregen om hun bloedsuiker te verlagen, een substantieel lagere kans op kanker hadden dan Diabetes 2 patiënten die Metformin niet gebruikten. Toen daarna ook bekend werd dat calorie-restrictie en periodiek vasten één van de weinige factoren waren die de kans op kanker verminderde, werd het duidelijk dat de mutatietheorie niet te handhaven was.

De beschadigde celkern met zijn vele genen (mutatietheorie) is zelf niet verantwoordelijk voor het starten van kanker. De beschadigde mitochondria, met weinig genen spelen wel een belangrijke rol bij kanker (metabolische-theorie).

ENERGIE & GROEI

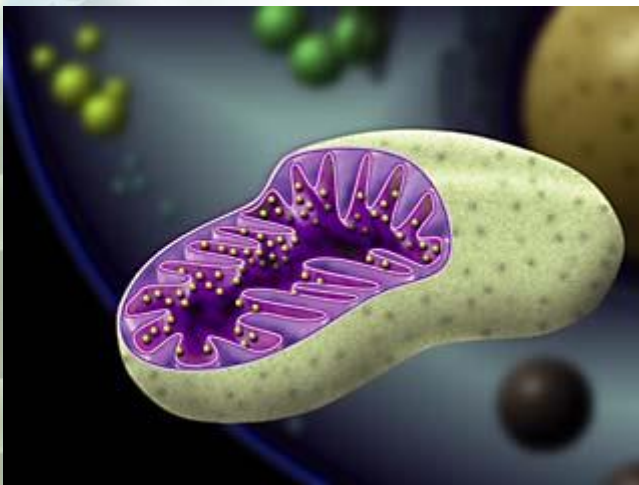
Om de omgevingsfactoren beter te begrijpen is het belangrijk om de groei & energiefactoren als basiselementen te zien die bij alle kankers betrokken zijn. Groei en energie zijn belangrijke onderdelen van het leven, echter door onze leefstijl lijkt de balans ervan door te schieten naar chaos. In relatie hiermee bespreken we eerst 2 belangrijke onderdelen van groei en energie die een duidelijke verbintenis hebben:

De Mitochondria (energie) en Insuline/Glucose (groei).

Leven is een surreële oase van orde in een heelal wat nigt naar chaos. Alleen energie zorgt dat we een geheel zijn. Zonder energie zouden we uit elkaar vallen en teruggaan naar de elementen waar we uit opgebouwd zijn.

Energie is in de evolutie in 3 fasen ontwikkeld:

- 1. Glycolyse (Fermentatie) zonder zuurstof b.v. de ééncellige bacteriën**
- 2. Fotosynthese: verhoging van zuurstof in de atmosfeer door planten**
- 3. Oxidatief metabolisme met zuurstof b.v. meercelligen.**



DE MITOCHONDRIA

Mitochondria waren en zijn essentieel voor de ontwikkeling van complexe meercellige levensvormen. Het zijn celorganellen met een eigen DNA. Ze waren oorspronkelijk bacteriën (ééncelligen) die later als endosymbionten in andere organismen zijn gaan leven. Zij krijgen voedsel van hun gastheer/vrouw en geven energie (ATP) terug.

De celkern (nucleus) van onze cellen hebben door de evolutie zo'n 3000 mitochondriale genen van de mitochondria overgenomen en zijn ingebouwd in onze eigen genen (nDNA). Er zijn echter nog meer dan 24 genen over van het DNA van de mitochondria (mtDNA), hetgeen zichtbaar is aan de circulaire structuur die ook bacteriën bezitten.

Elke cel van het menselijk lichaam bevat een variabel gehalte van 100 tot 1000 mitochondria. De hoeveelheid wordt bepaald door de energiebehoefte van elk celtype. Zo heeft de huid relatief weinig mitochondria tegenover spiercellen die veel meer energie nodig hebben dan de huid.

Opgemerkt moet worden dat mannen en vrouwen kwalitatief verschillende mitochondria hebben. Dit heeft gedeeltelijk te maken met de verschillende geslachtshormonen die de mitochondriale functie reguleren.

Mitochondriale energie heeft een directe invloed op vele processen in het lichaam zoals epigenetische regulatie, neuro-endocriene- en metabole reacties

op stress, voedsel, alsmede energie zoekend gedrag en complex sociaal gedrag.

Interessant is dat metabole tussenproducten die cofactoren zijn voor epigenetische modificaties allemaal afgeleid zijn van de citroenzuurcyclus en andere metabole routes binnen de mitochondria. Zowel de toevoeging als de verwijdering van epigenetische kenmerken wordt metabolisch of mitochondriaal gereguleerd, hetgeen betekent dat de mitochondria midden in de epigenetica staan.

Mitochondria worden de energiecentrales van de cel genoemd, maar dit klopt niet helemaal aangezien ze ook andere cellulaire functies reguleren zoals:

- *Apoptose (natuurlijke celdood)
- *De start van de steroïdhormonen-cascade: start Cholesterol naar Pregnenolon.
- *De productie van Cortisol: vindt in de mitochondria plaats.
- *Het IJzermetabolisme: ze zijn de plaats waar ijzer in moleculen wordt ingebracht.
- *Heem-synthese: voorstof van hemoglobine.
- *De Calcium-homeostase.
- *Cellulaire deling & differentiatie.

Als er weinig voedsel wordt genuttigd, worden meer mitochondria aangemaakt. Voor gezonde mitochondria heb je niet meer nutriënten nodig maar periodiek minder nutriënten. Het periodiek verwijderen van oudere of beschadigde cellen is een belangrijk evolutionair anti-kankerdefensiesysteem.

Oxidatieve stress

Oxidatieve stress is een fenomeen dat wordt veroorzaakt door een onbalans tussen enerzijds productie en ophoping van zuurstof-reactieve soorten in cellen en weefsels en anderzijds het vermogen van het lichaam om deze reactieve producten te ontgiften. Ze worden normaal vooral geproduceerd in de mitochondria als bijproducten van het zuurstofmetabolisme. Echter omgevingsstressoren zoals Uv-straling, ioniserende straling, bepaalde chemicaliën en zware metalen kunnen ROS verder verhogen, wat leidt tot verdere cel- en weefselbeschadiging. Tot ROS behoren o.a. Superoxide & hydroxylradicalen, waterstofperoxide en singletzuurstof.

ROS zijn niet per definitie slecht voor het lichaam. Verschillende processen zijn namelijk afhankelijk van ROS (vrije radicalen) zoals het immuunsysteem, apoptose en differentiatie. De bedoeling is om de ROS-productie zo laag mogelijk te houden. Cellen zetten een antioxidant verdedigingssysteem in dat voornamelijk is gebaseerd op enzymen zoals SOD (superoxidedismutase), CAT (catalase) en GPx (glutathionperoxidase) om zichzelf te beschermen tegen door ROS veroorzaakte cellulaire schade. Tot de niet-enzymatische

antioxidanten in het lichaam behoren o.a. liponzuur, glutathion en co-enzym Q10.

We weten ondertussen dat het toevoegen van antioxidant-supplementen niet de beoogde werking heeft in de mitochondria zoals de in het eigen lichaam geproduceerde stoffen.

Zonder ROS zou het hele systeem van het lichaam falen. Voldoende ROS zijn nodig om zich aan de omgeving aan te passen.

In tegenstelling tot de mutatietheorie die uitgaat van celkerngenen laat de metabolische theorie zien dat mitochondria en de weinig genen (mtDNA) die het heeft, vele malen gevoeliger zijn voor ontregeling dan de celkern genen (nDNA) die voor de helft van Ma en de helft van Pa zijn, omdat:

- *Mitochondria alleen van moeder worden geërfd, waardoor de variatie klein is en de gevoeligheid voor ontregeling groot.**
- *Mitochondria weinig bescherming en reparatiemechanismen hebben, in tegenstelling tot celkern genen.**
- *Mitochondria de producenten zijn van ROS (reactieve zuurstofsoorten), ook wel vrije radicalen genoemd. Ontregeling hiervan als eerste consequenties heeft voor de mitochondria.**

Waar gaat het mis?

In tegenstelling tot wat vaak wordt gedacht zijn functionele mitochondria essentieel voor kankercellen. Echter de bio-energetische en de biosynthetische eisen van de mitochondria veranderen. Er vindt een verschuiving plaats in het metabolisme van de normale oxidatie (met zuurstof) naar glycolitisch (fermentatie) en daardoor melkzuurproductie. Dit betekent dat de herverdeling van glycolitische voedingsstoffen van katabool naar anabool mogelijk wordt, wat voor kankercellen essentieel is.

De geprogrammeerde teruggang naar het ééncellige is begonnen in de andere evolutionaire ééncellige, de mitochondria.

ATP (Adenosine trifosfaat) is de universele drager van energie op deze aarde, in onze wereld, en wordt geproduceerd door de mitochondria.

ATP kan door de mitochondria op 2 manieren worden geproduceerd:

- 1. Met zuurstof (aeroob)**
- 2. Zonder zuurstof (anaeroob – fermentatie – glycolyse)**

Mutaties zijn een onderdeel van kanker maar zijn niet alleen voorbehouden aan de celkerngenen, ook de mitochondriale genen kunnen muteren en vaak makkelijker dan de celkerngenen.

Onderzoek heeft laten zien dat tijdens het leven het aantal mutaties in het mtDNA (mitochondriale DNA) gestaag toeneemt.

Om cellen goed te laten functioneren moet er communicatie heen en weer zijn tussen mitochondria en de celkern. Zo reguleren celkerngenen (nDNA) bijvoorbeeld mede de aanmaak van mitochondria. Mutaties kunnen op verschillende manieren vanuit het nDNA of het mtDNA hun (negatieve) werking op elkaar hebben voor de voortgang van kanker. Het is echter wel duidelijk dat in de ontregelde mitochondria het hart van kanker huist.

Zo weten we dat het energiemolecuul ATP centraal staat bij apoptose. De energiestatus van de cel bepaalt de kans op celdood of overleving. Afname van ATP gaat apoptose tegen met als gevolg het in leven houden van beschadigde cellen, die een prooi voor kankercellen zijn.

Er is onder "normale" omstandigheden geen ruimte voor rebellerende cellen. Probleemcellen moeten zelfmoord plegen en oude cellen slapen vredig in.

P53: Tumoronderdrukker & Regulator van de metabole homeostase.

Mutaties in de celkerngenen zoals P53 en BRCA, die we bespraken in #1 lijken alleen maar van toepassing op de mutatietheorie. Echter we zien dat mutaties in P53 maar voor 50% bij kankers betrokken zijn. Een gen net als een hormoon heeft bijna altijd meerdere werkingsmechanismen en dit zien we ook terug bij P53. Naast zijn eerdergenoemde werking op celkerngenen, heeft het ook een werking op het metabolisme (mitochondria) zoals:

- *Het moduleren van het metabolisme
- *Betrokkenheid bij tijdige apoptose
- *Onderdrukken van de overgang van oxidatie naar fermentatie
- *Handhaven van lage niveaus van ROS (vrije radicalen)

Mutaties in het P53-gen ontregelen niet alleen celkerngenen maar P53 is ook een belangrijke metabole schakelaar in cellulaire functie en overleving en dit heeft niet met mutaties te maken.

Het P53 gen behoort niet alleen tot de tumor onderdrukkende genen, maar speelt ook een belangrijke rol als het gaat om de mitochondria zo goed mogelijk te laten werken.

P53 heeft een overvloed aan functies in de cel om kanker op afstand te houden en ontregeling van het P53-gen verzwakt de weerstand tegen kanker.

Melkzuur

Melkzuur is één van de belangrijkste producten van fermentatie (glycolyse) in de cel. Fermentatie vindt vooral plaats bij te weinig mitochondria of beschadigde mitochondria. Voor de kankercel is melkzuur heel belangrijk om de volgende reden:

- *Het onderdrukt de normale cel functie
- *Stimuleert ontstekingsreactie (groeifactoren voor zichzelf)
- *Verhoogt aanleggen nieuwe bloedvaten.
- *Vermindert de extracellulaire matrix, waardoor makkelijker invasie

Glutamine, het essentiële niet-essentiële aminozuur.

Kankercellen hebben voedingsstoffen nodig om te groeien. Kankercellen her-programmeren het gebruik van voedingsstoffen voor hun groei en overleving. Een kenmerk van de herprogrammering is het toegenomen gebruik van Glutamine. Na glucose is glutamine een bron van energie voor kankercellen maar het levert ook belangrijke bouwstenen voor kankercellen. Glutamine is het meest voorkomende aminozuur in de menselijke bloedbaan.

Het bijzondere van Glutamine is dat alle andere niet-essentiële aminozuren ervan kunnen worden gemaakt, maar deze niet-essentiële aminozuren kunnen Glutamine niet vervangen. Glutamine is daarnaast een veelzijdig substraat om koolstof en stikstofatomen te leveren, waaruit essentiële bouwstenen worden gemaakt voor ons lichaam, maar kankercellen maken hier ook gretig gebruik van. Glutamine staat op deze manier centraal bij kankercellen om nieuwe celdelen mee te bouwen.

Omdat kankercellen Glutamine als energiebron gebruiken is “uithongeren” ooit voorgesteld. Dit betekent zo weinig mogelijk voeding te gebruiken met Glutamine zoals ei, melkproducten, vlees, peulvruchten e.d.

Het blijkt een vrij zinloze onderneming omdat ons lichaam Glutamine zelf aanmaakt en bij minder toevoer van Glutamine gaan kankercellen meer glucose gebruiken. Daarnaast is Glutamine een belangrijk onderdeel van Glutathion, zijnde één van de belangrijkste stoffen om oxidatieve stress tegen te gaan. Uithongeren! Nee, geen goed idee.

Glutamine wordt “onder voorwaarden” gezien als een essentieel aminozuur bij ziekte, stress of lichamelijk letsel. Net als Glutamine essentieel is voor kanker, is het in het lichaam belangrijk bij herstel.

Hoe agressiever een tumor en hoe sneller hij groeit des te lager is het aantal mitochondria en hoe meer glucose er in die mitochondria wordt gefermenteerd.

De basislijn voor het ontstaan en ontwikkeling van kanker:

- 1.Schade aan de mitochondria*
- 2.Verandering van oxidatieve- (zuurstof) naar fermentatie energie*
- 3.Daardoor genetische instabiliteit*
- 4.Uiteindelijk mogelijke mutaties in het DNA van de celkern.*

INSULINE-GLUCOSE

De 2 stoffen die het meest centraal staan in energie & groei zijn zuurstof en glucose. We hebben gezien dat zuurstofproblemen in de mitochondria de weg kunnen plaveien voor kanker. Glucose is de andere stof die in deze zelfde mitochondria verbrand moet worden en ook belangrijk is bij het ontstaan, de ontwikkeling en voortbestaan van kanker.

Om glucose en andere voedingsstoffen zoals aminozuren opgenomen te laten worden is het hormoon Insuline nodig. Insuline behoort met zijn broertjes IGF 1 & 2 tot de belangrijkste groeifactoren.

Glucose in het bloed wordt niet alleen door voeding verhoogd, maar ook door:

- * Stress
- * Verlaging van bepaalde hormonen
- * Een start van het leven met hogere Insuline/Glucose niveaus b.v. door een hoog geboortegewicht.

Evolutionair was Insuline al aanwezig in wormen en vliegen en ook in mensen. Nu zien we het als een metabolisch hormoon; in primitieve levensvormen was/is Insuline een groeihormoon. Toen de meercelligen zich ontwikkelden kreeg Insuline een 2^e rol: nutriënten-sensor. Dit is natuurlijk een logisch gevolg, hoe meer een dier/mens groeit hoe meer nutriënten het nodig heeft. Als er geen voedsel is moeten cellen niet groeien.

Als we eten stuurt Insuline ons richting groei en als we niet eten worden we richting reparatie en onderhoud gestuurd.

De Insuline-familie

De Insuline-familie bestaat uit:

*Insuline	Groeifactor
*IGF 1	Groeifactor
*IGF 2	Groeifactor
*IGFBP 1 t/m 6	Anti-Groeifactor
*IGF 1-Receptor	Groeifactor
*IGF 2-Receptor	Anti-Groeifactor

IGF=Insulin Growth factor IGFBP=Insulin Growth Factor Binding Proteïne

Insuline

Wordt gestimuleerd in de eerste plaats door bloedglucose en voedingsglucose, daarna door eiwitten en het minst door vetten. Insuline promoot celgroei en gaat daarmee apoptose tegen.

Het is de Insuline-receptor die de belangrijkste rol speelt bij kanker. Veel kankercellen bevatten Insuline-receptoren.

Het Cowden-syndroom is een genetische aandoening, waarbij een mutatie in het gen voor Insuline ervoor zorgt dat deze mensen hoge waarden van Insuline hebben. Deze mensen hebben een zeer sterk verhoogd risico op kanker: maar liefst 89% hoger dan de algemene bevolking. Daarnaast hebben ze ook een sterk verhoogd risico op Obesitas.

De moeder en vader van de Insuline-familie zijn Insuline en de Insuline-receptor.

PI3K (Fosfatidylinositol 3-kinasen) is een familie van enzymen die betrokken is bij cellulaire functies o.a. celgroei, proliferatie, differentiatie en

bewegelijkheid. Mutaties in het gen voor deze enzymen zet de deur open voor kanker. Hoog PI3K promoot kanker en wat verhoogt PI3K? ***Juist Insuline.***

IGF 1

Wordt gestimuleerd door voeding en groeihormoon. Neemt toe van geboorte tot puberteit en daalt daarna geleidelijk naar ouderdom, mede door afname Groeihormoon.

IGF 1 is betrokken bij:

- *Celdeling
- *Tumorgroei
- *Uitzaaiing

Hoe belangrijk IGF 1 bij kanker is, zien we terug bij mensen met het Laron-syndroom. Dit is een genetische aandoening waarbij door een mutatie ***geen*** IGF 1 wordt geproduceerd. Deze mensen hebben daardoor niet met kanker te maken en ook niet met obesitas. Ze zijn echter wel klein: 1 tot 1.20 meter.

Tumoren kunnen hun eigen IGF produceren en daardoor hun eigen groei bevorderen. Oppervlakten van tumoren hebben 2 tot 3x zoveel receptoren voor IGF dan gezonde cellen

Hoog IGF 1 geeft een slechte prognose bij kankertherapie.

IGF 2

Is belangrijk bij de groei van placenta & foetus, maar speelt ook een rol in het leven buiten de baarmoeder. Ze blijft na de puberteit stabiel.

IGF 1-R (receptor)

Veroorzaakt groei en gaat natuurlijke celdood tegen. Hoog IGF 1-R kan net als IGF 1 kankertherapieën tegenwerken.

IGF 2-R (receptor)

Deze receptor werkt IGF tegen en is daardoor anti-groei

IGFBP 1 t/m 6

Insuline onderdrukt de bindingseiwitten (IGFBP) voor IGF, hierdoor is er meer IGF vrij, wat als consequentie heeft dat er meer groei ontstaat.

Alles wat Insuline verhoogd maakt meer IGF 1 vrij voor celgroei, doordat Insuline IGFBP (bindingseiwitten) verlaagd.

Insuline en IGF hebben zich evolutionair ontwikkeld in organismen om deze te laten overleven als er geen voedsel was. Dit is een belangrijke "mismatch" met de moderne mens met een overvloed aan voedsel.

Insulineresistentie & Mitochondria

Toename van Insuline zoals Hyperinsulinemie of Insulineresistentie (IR) en toename van lichaamsvet (obesitas) wordt geassocieerd met een verminderde functie van de mitochondria. De aanmaak van ATP in de skeletspieren bijvoorbeeld is door IR verminderd in vergelijking met Insulinegevoelige

personen. Er is een afname van het aantal mitochondria bij Diabetes 2 en Obesitas patiënten evenals een verslechterde functie van mitochondria.

Relatie Insuline & (borst) kanker: enkele onderzoeken

*Van de groei parameters voor borstkanker: geboortegewicht, gewicht nu, lengte en leeftijd start menarche is de grootste risicofactor: **Lengte**. In de Million-Women-studie die in 1996 in Engeland begon, hadden de langste vrouwen de grootste kans op kanker in het bijzonder borstkanker. Elke 10 cm toename vanaf 1.55 meter gaf een 16% grotere kans op kanker. De Insuline-groei-familie is hier voor een belangrijk deel verantwoordelijk.

*Hoog Insuline bij vrouwen met een normaal gewicht (<25 BMI) geeft 50% meer kans op borstkanker tegenover vrouwen met hetzelfde gewicht zonder Hoog Insuline.

*Insulinetoediening bij mensen met Diabetes 2 verhoogde de kans op kanker in een onderzoek met 44% in vergelijking met toediening van het diabetes-medicijn Metformine. Een ander zelfde onderzoek in Canada liet een 90% grotere kans zien.

*Diabetes verdubbeld vooral het risico op borst-, dikke darm-, lever-, baarmoeder- en alvleesklierkanker.

*Een Europese studie (2011) en een Aziatische studie (2017) lieten beide zien dat diabetici een 25% grotere overlijdenskans hadden door kanker dan niet diabetici. Elke verhoging van Insuline met 1 mmol/L gaf bij vrouwen een verhoging van 11% en bij mannen een verhoging van 5% op een fatale kanker.

*Onderzoek USA, Geboortegewicht en borstkanker, totaal 200.000 vrouwen.

-4000 gram of meer **30% grotere kans dan 3000-3500 gram**

-2500 gram: **50% minder kans dan 3000-3500 gram.**

Het is Insuline die voor een groot gedeelte verantwoordelijk is voor borstkanker bij vrouwen en niet 17-beta-Oestradiol of Progesteron. Borstkankercellen hebben 6x zoveel Insulinereceptoren dan veel andere cellen. Daarnaast zorgt Hoog Insuline en Insulineresistentie ervoor dat de lichaamsoestrogenen verhogen.

C-peptide in het lichaam is een marker voor Insuline. C-peptide is een fragment wat overblijft als het lichaam Insuline aanmaakt.

Hoog C-peptide = Hoog Insuline. Hoog C-peptide is gelinkt aan verschillende kankers zoals Dikke darmkanker.

Vermindering, ontregeling, beschadiging en storing van de mitochondria is onlosmakelijk verbonden met Insulineresistentie en hoog Insuline.

STRESS, CORTISOL & INSULINE

Zonder energie is aanpassing aan stress niet mogelijk. Mitochondriale energieproductie stimuleert groei, genezing en de complexe processen die nodig zijn voor aanpassing aan de veranderde omgeving bij stress. Stress (fysiek & psychisch) verhoogt de vraag naar energie op cellulair niveau.

Het anti-stresshormoon Cortisol behoort tot de groep van Glucocorticoïden. Zoals deze naam laat zien spelen Glucocorticoïden een zeer belangrijke rol bij energievorming. Cortisol en andere Glucocorticoïden worden zo genoemd op basis van hun vermogen om de bloedglucoseconcentratie te verhogen. Bij mensen verhoogt Cortisol de circulerende glucose en vet niveaus binnen enkele minuten. Het doet dit door gelijktijdig in te werken op de lever, skeletspieren en vetweefsel. Dit betekent dat Cortisol naast Insuline een wijdverbreide rol speelt in het systemisch metabolisme en dus bij kanker. Bij mensen met hogere Cortisolspiegels in ruste, niet gestreste mensen met ontregeling vanuit de baarmoeder zijn de Insuline/Glucoseniveaus ook verhoogt.

Cortisolontregeling door b.v. stress kan zorgen voor een mitochondriale-disfunctie, maar andersom kan ook mitochondriale-disfunctie b.v. als gevolg van beschadigingen zorgen voor ontregeling van Cortisol.

Cortisol wordt geproduceerd en gemetaboliseerd in de mitochondria. Mitochondria zijn dus ook rijkelijk aanwezig in de bijnierschors waar Cortisol wordt gesynthetiseerd als reactie op ACTH. Cortisolspiegels zijn het hoogst in de morgen bij het wakker worden, wat de eetlust en bewegingsactiviteit bevordert en het laagst in de vroege slaapfase.

Stress beïnvloedt de biologie van meerdere ziektes, waaronder groei en uitzaaiing van kanker en doet dit voornamelijk door zijn negatieve werking op mitochondria en Insuline/Glucose.

Zonder energie is aanpassing aan stress niet mogelijk en sterft het lichaam.

VEROUDERING - HORMONEN - DE 6 S-en

Veroudering is de belangrijkste oorzaak van kanker. Meer dan 85% van de kankers vindt na het 50^e levensjaar plaats. Vanuit evolutionair standpunt is het duidelijk: de taak is volbracht, voortplanting heeft plaats gevonden en bepaalde signaalstoffen (hormonen) signaleren dat door de productie ervan te verlagen.

De seksehormonen Oestradiol, Progesteron, Testosteron evenals de voorstof DHEA nemen het duidelijkst af. Dit zijn de belangrijkste hormonen voor voortplanting. Daarnaast neemt ook het licht/donker-hormoon Melatonine langzaam af.

Het effect van afname van deze hormonen is veel groter dan men denkt, omdat dit een negatief effect heeft op **zowel de mitochondria als de werking van Insuline.**

Het is niet toevallig dat het juist deze hormonen zijn die de Insuline-familie onder controle houden. Hun verlaging bevordert de verdere ontregeling van glucose door Insulineresistentie.

Het zijn ook deze steroïdhormonen samen met de schildklierhormonen die een belangrijke rol spelen in de mitochondria. Steroïdhormonen zijn "kind aan huis" in de mitochondria omdat de eerste stap van de steroïdhormoon cascade hierin plaatsvindt, de omzetting van cholesterol naar pregnenolon. Daarnaast bevatten de mitochondria vele receptoren voor de verschillende steroïdhormonen, wat de belangrijkheid van deze hormonen aantoont voor de werking van de mitochondria.

Testosteron en Progesteron zijn belangrijke apoptose bevorderende hormonen. Oestradiol heeft een belangrijk regulerende functie in de mitochondria o.a. het metabolisme, de mitochondriale ademhalingscapaciteit, oxidatieve stress en apoptose.

Melatonine is een beschermer, omdat het vrije radicalen (ROS) wegvangt in de mitochondria.

Al deze werkingen van hormonen gaan beschadigingen van de mitochondria tegen.

Hormonen met een natuurlijke verlaging rond 40/50-jarige leeftijd:

- *DHEA**
- *Testosteron**
- *Oestradiol**
- *Progesteron**
- *Melatonine**

Tumor onderdrukkende mechanismen zijn het sterkst als:

- *De seksehormonen Oestradiol (V) & Testosteron (M) nog aanwezig zijn.***
- *De HHB-as, Cortisol en T4/T3 in balans zijn***
- *De voeding gezond is.***

IMMUUNSYSTEEM - MICROBEN

Kankercellen ontwikkelen zich o.a. door ons immuunsysteem om de tuin te leiden en immuuncellen te kapen. Zo verandert het op de buitenkant van zijn cellen bepaalde eiwitten waardoor het immuunsignaal ontregeld wordt.

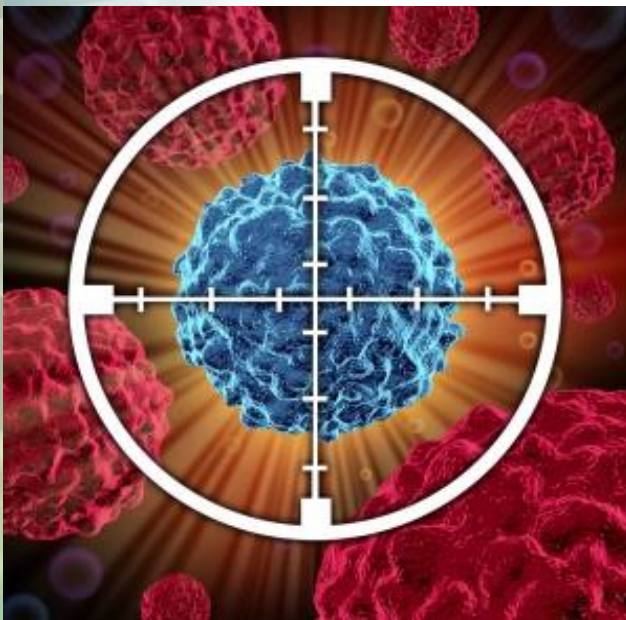
Daarnaast kunnen ze T-reg-cellen rekruteren. Onder normale omstandigheden zijn T-reg-cellen essentieel voor een goede gezondheid van de mens en staan deze cellen centraal in ons immuunsysteem. Ze zorgen er namelijk voor dat de immunreactie stopt als de bedreiging is geëlimineerd.

Echter als kankercellen T-reg-cellen kapen gaan ze het voor hun eigen welzijn gebruiken. Dus kankercellen gebruiken T-reg-cellen om de immuunreactie van het menselijke lichaam te stoppen.

Ook is ons immuunsysteem nooit geëvolueerd om metastaserende kankercellen aan te pakken. Dit komt doordat het proces van trophoblast-cellen van de placenta een proces is waarin deze placentacellen invasief zijn in moeders baarmoederweefsel waar het bloedvaten moet binnendringen om voedsel (o.a. glucose) te verkrijgen voor de embryo/foetus.

Ons immuunsysteem is dus opgegroeid (evolutie) met het feit dat weefsel wat een ander weefsel binnendringt word gezien als evolutionair juist (voortplanting) en daar maken kankercellen gebruik van.

Het zuurstofloos en zure milieu van de kanker cel maakt het moeilijk voor het immuunsysteem om deze cellen uit te schakelen.



Chronische ontstekingen

Chronische ontstekingen maken mensen meer vatbaar voor de ontwikkeling van kanker en bevorderen alle stadia van kanker. Een chronische ontsteking is ook een noodzakelijk gevolg van de progressie van kanker, of de ontsteking nu wel of niet aanwezig was bij de oorsprong van kanker. De meeste tumoren evolueren naar een toestand van chronische ontsteking die verschillende aspecten van de kankergroei voedt.

Microben

Microben zijn, wat kanker betreft, een mes wat aan 2 kanten snijdt. Zo bepalen microben in het begin van het leven hoe ons verworven immuunsysteem gaat werken in de rest van ons het leven. Het speelt een fundamentele rol bij inductie, training en finetuning van het immuunsysteem voor het leven. Hoe meer microben op tijd in het lichaam voorkomen hoe beter het immuunsysteem in het leven werkt.

Een breed scala aan commensale microben in de dikke darm is b.v. gekoppeld aan een betere gezondheid. Het is niet in elk lichaamsdeel dat de diversiteit groot moet zijn. Zo is minder variatie van microben in de vagina gunstiger voor het algehele welzijn van de vagina.

Kanker is in de afgelopen 60 jaar mede toegenomen omdat we hygiënischer zijn geworden door o.a. meer bestrijdingsmiddelen en chemicaliën te gebruiken tegen microben (ongedierte), maar vooral door het gebruik van antibiotica, antimycotica en antiwormmiddelen.

Microben (Parasieten) hebben constant gezorgd voor anti-tumor immuniteit. Infecties en koorts kunnen een kanker in remissie brengen.

Enkele voorbeelden uit onderzoeken.

*Blootstelling aan Tuberculose in de kinderjaren geeft nog maar 16% kans op een Melanoom ten opzichte van het gemiddelde (100%). Melanoom is één van de snelst groeiende kankersoorten. Het is in 30 jaar, van 1970 tot 2000 met 300% toegenomen.

*Vrouwen werkend in de textiel in Shanghai (China) die regelmatig katoenstof inhaleerden, hadden minder borst-, eierstok-, long- en alvleesklierkanker.

Het stof van katoen bevat een heel arsenaal aan microben. Vrouwen die met synthetische stoffen werkten hadden deze bescherming niet.

*Te laat in het leven (b.v. na het 10^e jaar)) het Epstein-Barr-Virus oplopen geeft een grotere kans op Hodgkin lymfoom en Leukemie. Beiden zijn kinderkankers. Eerstgeborenen hebben een grotere kans dan 2^e-3^e of 4^e geborenen. Ook vroeg naar de crèche gaan beschermt. EBV in de eerste levensjaren oplopen beschermt.

*Leukemie komt voornamelijk voor tussen 2 en 5-jarige leeftijd en komt nog maar weinig voor na 12-jarige leeftijd. Het lijkt erop dat het immuunsysteem hierbij een belangrijke rol speelt aangezien het in voormalig Oost-Duitsland maar bij 33% van de kinderen voorkwam ten opzichte van West-Duitsland. Oost-Duitse kinderen kwamen al vroeg in het leven in de kinderopvang terecht omdat hun moeders alweer vrij vlug gingen werken. Hierdoor kwamen de kinderen al op jonge leeftijd met andere kinderen, lees microben, in aanraking, wat hun immuunsysteem ten goede kwam. Na samenvoeging van Oost- en West-Duitsland liep in het Oost-Duitse gedeelte het aantal gevallen van Leukemie weer op.

Aan de andere kant zijn er bacteriën en virussen waar we van weten dat ze bij kanker betrokken zijn en infecties en ontstekingen kunnen veroorzaken, enkele voorbeelden:

Virussen:

*HPV (Human Papilloma Virus)	Baarmoederhalskanker
*HBV-HCV (Hepatitis B & C)	Leverkanker
Mensen met HBV of HCV hebben een 20x grotere kans op leverkanker.	
*HHV 8	Kaposi 's sarcoom
*HLTV 1 (Humaan Lymfotroop T)	Leukemie

Bacterie:

*Helicobacter pylori	Maagkanker
----------------------	------------

OMGEVINGSFACTOREN

Een combinatie van omgevingsfactoren is het meest voor de hand liggend om kanker te ontwikkelen. Tunnelvisie maakt dat er te veel naar één oorzaak voor kanker wordt gekeken. Er is een bredere kijk op kanker nodig, ook als het om preventie gaat.

De 4-eenheid die aan de basis ligt van ontwikkeling, groei en uitzaaiing van kanker, zijn:

Mitochondria - Insuline/Glucose – Immuunsysteem – Genen (mutaties)

Zoals we in #1 hebben gezien speelt genexpressie uiteindelijk een belangrijke rol omdat deze de eiwitten maakt die nodig zijn bij de omgeving. We weten ondertussen dat omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen in de genexpressie doordat niet alleen mutaties een rol spelen, maar vooral ook mitochondria en het daaraan verbonden Insuline/Glucose.

Zoals we reeds aangaven is er niet 1 factor die kanker aandrijft maar is er een complex aan omgevingsfactoren. Het exposoom is het meest brede model voor de genexpressie.

Wat is het exposoom?

Het is de som van alle blootstellingen in het leven aan niet-genetische elementen van conceptie tot dood. Het is de omgevingstrigger voor de expressie van bepaalde genen. (Genexpressie)

Traditionele methoden beperken de onderzoeken naar kanker en preventie van kanker. Het exposoom werd voor het eerst geïntroduceerd in 2005. Het pakt de beperkingen van traditionele onderzoekbenaderingen aan door een systeembenadering toe te passen voor het beschouwen van de relaties tussen externe blootstellingen en interne genetische-, epigenetische- en exposomische factoren bij gezondheid en ziekte.

Het exposoom kan in 4 domeinen worden onderverdeeld in:

1. Algemene externe omgeving b.v.

- Stedelijke omgeving-Overbevolking-Klimaatfactoren-Zon-Seizoenen
- Licht/Donker-Verontreinigingen van b.v. fabriek, landbouw, auto
- Gebruik pesticiden, insecticiden en herbiciden-Straling
- Plastics in voeding & water-Immigratie

2. Specifieke interne omgeving b.v.

- Voeding-Fysieke activiteit-Roken-Stress-Drugs/Medicijngebruik
- Alcoholgebruik-Financiën-Werk-Infecties- Slaap-Ouder worden
- Gebruik supplementen-Tanden & kiezen-Sociale omgeving

3. Interne biologische factoren b.v.

- Ontsteking-Oxidatieve stress-Metabolische factoren-Infectie
- Microbiota (darmen)-Hormonen-Neurotransmitters-Cytokinen

4. Programmering-Kritische periode b.v.

- Geboortegewicht-Vroeggeboorte-Leeftijd ouders conceptie 1^e kind
- Borstvoeding/Formulemelkvoeding-Vrouw: geen kinderen
- Ingeprente genen Pa of Ma.

Tot de belangrijkste omgevingsfactoren die voor ontregeling van **Mitochondria-Insuline/Glucose-Immuunsysteem-DNA** zorgen, behoren:

- * Bewerkte voedsel zoals geraffineerde suikers en geraffineerde koolhydraten, weinig vezel, rood vlees en redelijk alcoholgebruik
- * Stress (Hoog Cortisol)
- * Lage niveaus van Oestradiol, Progesteron, Testosteron, DHEA en Melatonine
- * Ontstekingen & infecties
- * Lage diversiteit van microben
- * Bepaalde virussen, bacteriën en schimmels
- * Weinig of geen beweging
- * Gebruik antibiotica, antimycotica en antiwormmiddelen.

Andere omgevingsfactoren die een rol kunnen spelen:

- * Niet-natuurlijke milieu & leefstijlstoffen
 - * Chemicaliën o.a. bestrijdingsmiddelen, oplosmiddelen, vlamvertragers
 - * Luchtvervuiling
 - * Asbest-Teer
 - * Medicijnen o.a. de pil, corticosteroiden e.d.
 - * Niet-natuurlijke stoffen in voeding.

Blootstelling moet op regelmatige basis zijn.

- * Licht/Donker (Circadiaans ritme)
 - * Te veel (kunst) licht
 - * Langdurige ploegendienst of nachtdienst

- * Pre & Postnatale Programmering & Voortplanting
 - *Hoog geboortegewicht
 - *Geen kinderen
 - *Laat eerste kind krijgen
 - *Geen borstvoeding (moeder & kind)
- *Verschillende
 - *Genetisch (overerving)
 - *Immigratie
 - *Straling
 - *Roken

Het laatste deel, deel 3 volgt in Juli Nr.34